AN 1996-074796 [08] WPIDS
DNC C1996-024297
TI Mfr. of etherised aldehyde cpds. in improved efficiency - comprises oxidising aromatic glycol mono ether in presence of N-oxy radical catalyst.
DC B05
PA (KURS) KURARAY CO LTD
CYC 1
PI JP 07330654 A 19951219 (199608)* 4<--
ADT JP 07330654 A JP 1994-142287 19940601
PRAI JP 1994-142287 19940601
AN 1996-074796 [08] WPIDS
AB JP 07330654 A UPAB: 19960227
Mfr. of etherised aldehydes of formula (II) comprises oxidising an aromatic glycolmonoether of formula (I) in the presence of N-oxy radical catalyst and an oxidising agent of hypochlorites in a 2-phase system of water/organic solvent. Ar = aryl; R1 = H or 1-6C alkyl; and R2 = 1-10C alkyl.

USE - The prod. is used as a precursor of an anti-epilepsy drug.

ADVANTAGE - The method has improved efficiency.

Dwg.0/0

(19)日本国特許庁（ＪＰ）　(12) **公開特許公報（Ａ）**　(11)特許出願公開番号

特開平7－330654

(43)公開日　平成７年(1995)12月19日

(51)Int.Cl.[6]	識別記号	庁内整理番号	ＦＩ	技術表示箇所
Ｃ０７Ｃ　47/277		9049－4H		
Ｂ０１Ｊ　31/02	１０２　Ｘ			
Ｃ０７Ｃ　45/29				
// Ｃ０７Ｂ　61/00	３００			

審査請求　未請求　請求項の数３　ＦＤ　（全　４　頁）

(21)出願番号　特願平6－142287

(22)出願日　平成６年(1994)６月１日

(71)出願人　000001085
株式会社クラレ
岡山県倉敷市酒津1621番地

(72)発明者　岩崎　秀治
茨城県鹿島郡神栖町東和田36番地　株式会社クラレ内

(72)発明者　北山　勝彦
茨城県鹿島郡神栖町東和田36番地　株式会社クラレ内

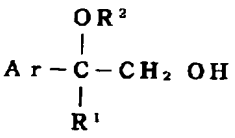
(72)発明者　細貝　武郎
茨城県鹿島郡神栖町東和田36番地　株式会社クラレ内

(54)【発明の名称】　エーテル置換アルデヒド類の製造方法

(57)【要約】

【構成】　（式１）

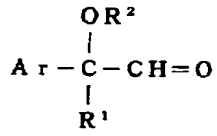
【化１】



（式1）

（式中、Ａｒは置換基を有していてもよいアリール基を表わし、R^1 は水素原子または炭素数１～６のアルキル基を表し、R^2 は置換基を有していてもよい炭素数１～１０のアルキル基を表す。）で示される芳香族系グリコールモノエーテル類をＮ－オキシラジカル触媒の存在下、酸化剤として次亜塩素酸塩を用いて二相の水－有機溶媒系中で酸化することを特徴とする（式２）

【化２】



（式2）

（式中、Ａｒ、R^1 及びR^2 は前記定義のとおりである。）で示されるエーテル置換アルデヒド類の製造方法。

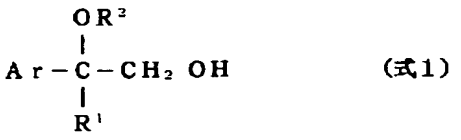
【効果】　抗てんかん薬としての作用を有するフェルバメートの前駆体である２－アリール－１，３－プロパンジオール又はその誘導体に変換することのできるエーテル置換アルデヒド類を高収率で製造することができる。

1

【特許請求の範囲】

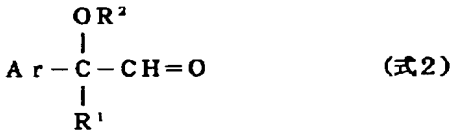
【請求項１】（式１）

【化１】



（式中、Ａｒは置換基を有していてもよいアリール基を表わし、R^1 は水素原子または炭素数１～６のアルキル基を表し、R^2 は置換基を有していてもよい炭素数１～１０のアルキル基を表す。）で示される芳香族系グリコールモノエーテル類をＮ－オキシラジカル触媒の存在下、酸化剤として次亜塩素酸塩を用いて二相の水－有機溶媒系中で酸化することを特徴とする（式２）

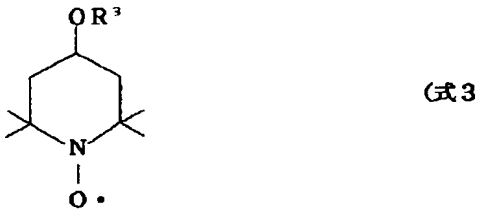
【化２】



（式中、Ａｒ、R^1 及びR^2 は前記定義のとおりである。）で示されるエーテル置換アルデヒド類の製造方法。

【請求項２】Ｎ－オキシラジカル触媒が（式３）

【化３】



（式中、R^3 は、炭素数４～１０のアルキル基、アラルキル基又はアシル基を表す。）で示されるＮ－オキシラジカル触媒である請求項１記載のエーテル置換アルデヒド類の製造方法。

【請求項３】有機溶媒が炭素数５～１０の飽和鎖状炭化水素、飽和環状炭化水素および芳香族系炭化水素からなる群より選ばれる請求項１記載のエーテル置換アルデヒド類の製造方法。

【発明の詳細な説明】

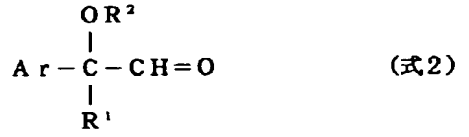
【０００１】

【産業上の利用分野】本発明は、抗てんかん薬としての作用を有するフェルバメートの前駆体である２－アリール－１，３－プロパンジオール又はその誘導体に変換することのできる、（式２）

【０００２】

【化４】

2



（式中、Ａｒは置換基を有していてもよいアリール基を表わし、R^1 は水素原子または炭素数１～６のアルキル基を表し、R^2 は置換基を有していてもよい炭素数１～１０のアルキル基を表す。）で示されるエーテル置換アルデヒド類の製造方法に関する。

【０００３】

【従来の技術】２－アルコキシ－２－アリールエタン－１－オールを酸化することによる２－アルコキシ－２－アリールエタン－１－アールの製造方法として、２－メトキシ－２－フェニルエタン－１－アールの製造例が知られている（R. Annunziata ら、J. Chem. Soc. Parkin Trans. 1, ２５５ （１９８５））。この方法は一般にスワーン酸化と呼ばれ、学術的な実験には有効であるが、実用性に乏しい方法である。何となれば、この方法で用いられる酸化剤はジメチルスルホキシドであり、反応の結果、悪臭を放つジメチルスルフィドが生じる。さらに、反応を－６０℃付近の低温で行なう必要があるので、冷却のためのエネルギーコストがかかるうえ、酸化補助剤として高価な塩化オキザリルを用いる必要があるので、工業的に実施することは困難である。

【０００４】P. L. Anelliら（J. Org. Chem., ５２, ２５５９（１９８７））によれば、酸化剤として次亜塩素酸ナトリウム、触媒としてＮ－オキシラジカルを用い、共触媒としての臭素イオンの存在下、炭酸水素ナトリウムをｐＨ調節剤として用いて塩化メチレンと水との二相系溶媒中で一級アルコールを酸化するとアルデヒドが得られることが記載されているが、２－アルコキシ－２－アリールエタン－１－アールの合成例は示されていない。

【０００５】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、前述のスワーン酸化のような工業的実施が困難な方法によることなく、２－アルコキシ－２－アリールエタン－１－オールを酸化して２－アルコキシ－２－アリールエタン－１－アールを高収率で製造する方法を提供することにある。

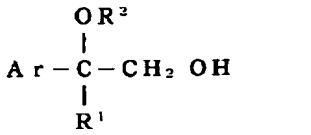
【０００６】

【課題を解決するための手段】本発明によれば、上記課題は、該酸化反応をＮ－オキシラジカル触媒の存在下、酸化剤として次亜塩素酸塩を用いて二相の水－有機溶媒系中で実施することにより解決されることが見出された。

【０００７】すなわち、本発明は（式１）

【０００８】

【化５】

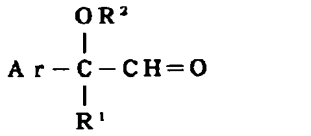


(式1)

（式中、Ａｒは置換基を有していてもよいアリール基を表わし、R^1 は水素原子または炭素数１～６のアルキル基を表し、R^2 は置換基を有していてもよい炭素数１～１０のアルキル基を表す。）で示される芳香族系グリコールモノエーテル類をＮ－オキシラジカル触媒の存在下、酸化剤として次亜塩素酸塩を用いて二相の水－有機溶媒系中で酸化することを特徴とする（式２）

【０００９】

【化６】



(式2)

（式中、Ａｒ、R^1 及びR^2 は前記定義のとおりである。）で示されるエーテル置換アルデヒド類の製造方法を提供する。

【００１０】（式１）中のＡｒで表されるアリール基は、フェニル基、ナフチル基、ビフェニリル基、チエニル基であり、これらのアリール基が有していてもよい置換基は、例えばメチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、ｔ－ブチル基、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等である。R^1 で表される炭素数１～６のアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、ｔ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、イソアミル基、ネオペンチル基、ｎ－ヘキシル基、イソヘキシル基等が挙げられる。R^2 は置換基を有していてもよい炭素数１～１０のアルキル基を表し、該アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、ｔ－ブチル基、イソアミル基等が挙げられる。これらのアルキル基が有していてもよい置換基としては、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基等の炭素数１～５のアルコキシ基、またはフェニル基、トリル基、エチルフェニル基等のアリール基が例示され、置換基を有しているアルキル基の好適な例はベンジル基である。（式１）で表される芳香族系グリコールモノエーテル類は、芳香族オキサイド類とアルコール類とを硫酸等の酸触媒を利用して反応させることにより（特公平５－５２８１９号公報、Ｊ　Ａｍ．　Ｃｈｅｍ．　Ｓｏｃ．　72，　１４８０（１９５０））、あるいは芳香族オキサイド類とアルコール類とをパーフルオロ化スルホン酸系イオン交換樹脂（Ｎａｆｉｏｎ－Ｈ（商品名）：デュポン（株））からなる触媒を利用して反応させることにより（Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ　２８９０（１９８１））、容易に合成することができる。

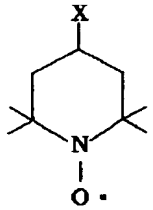
【００１１】本発明において酸化剤として使用される次亜塩素酸塩は、例えば次亜塩素酸ナトリウム、次亜塩素酸カリウムなどの次亜塩素酸アルカリ金属塩、又は次亜塩素酸カルシウムに代表される次亜塩素酸のアルカリ土類金属塩である。この中で特に好ましく使用しうるのは、安価でかつ入手の容易な次亜塩素酸ナトリウムの水溶液である。

【００１２】次亜塩素酸塩は芳香族系グリコールモノエーテル類に対して当量以上使用するのがよい。しかし、過剰量の酸化剤の使用は、生成するアルデヒドをさらに酸化しカルボン酸を副生するため、原料の芳香族系グリコールモノエーテル類に対して１～２当量付近の量を用いて反応を行うことが好ましい。

【００１３】本発明において触媒として使用されるＮ－オキシラジカルとしては、（式４）

【００１４】

【化７】



(式4)

（式中、Ｘは水素原子、炭素数１～１０のアルキル基又は－ＯＲ^3 で表される基を表し、ここでR^3 は炭素数１～１０のアルキル基、アラルキル基もしくはアシル基を表す。）で示される４－置換－２，２，６，６－テトラメチルピペリジン－１－オキシルを例示することができる。

【００１５】上記式において、ＸおよびR^3 で表される炭素数１～１０のアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、ｔ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、イソアミル基、ネオペンチル基、ｎ－ヘキシル基、イソヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等が挙げられる。R^3 で表されるアラルキル基としては、ベンジル基、フェニルエチル基、シンナミル基等が挙げられる。また、アシル基としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ヘキサノイル基、ヘプタノイル基、オクタノイル基、ノナノイル基、デカノイル基等が挙げられる。

【００１６】前記Ｎ－オキシラジカルにおける４－位の置換基として好ましいのは－ＯＲ^{3}で表される基であり、その中でR^3 が炭素数４～１０のアルキル基、アラルキル基又はアシル基である場合の基を特に好ましいものとして挙げることができる。

【００１７】酸化触媒であるＮ－オキシラジカルは高価

5

であるため、その使用量は少ないことが好ましく、一般に、原料の芳香族系グリコールモノエーテル類に対して０．０１～５モル％の範囲で使用される。

【００１８】本発明において使用される有機溶媒としては、反応条件下で影響を受けないものであれば使用可能であり特に制限はないが、例えば飽和炭化水素、芳香族系炭化水素又は塩素置換炭化水素が挙げられる。それらの中で特に好ましい有機溶媒は炭素数５～１０の飽和鎖状炭化水素、飽和環状炭化水素または芳香族系炭化水素であり、その具体例としては、ヘキサン、ヘプタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレンなどが挙げられる。これらの有機溶媒は水とともに使用され、二相系を形成する。

【００１９】有機溶媒は通常、原料の芳香族系グリコールモノエーテル類を溶解し、かつＮ－オキシラジカルを溶解する量で使用され、その量は芳香族系グリコールモノエーテル類に対して０．１～５重量倍、好ましくは１～３重量倍である。また、水は、酸化剤の次亜塩素酸塩が一般に水溶液として市販されており、それに含まれる量の水で十分であるが、操作の都合で反応器に予め存在させておくこともできる。有機溶媒と水との使用割合は、最終的には重量比で１：５～５：１の範囲とすることが操作面及び収率面から好ましい。

【００２０】本発明にしたがう反応は、臭化ナトリウム、臭化カリウム、臭化銅などの金属臭化物の存在下に行うことができ、該金属臭化物を使用すると目的化合物であるエーテル置換アルデヒドの収率が一層向上する。

【００２１】金属臭化物は一般に芳香族系グリコールモノエーテル類に対して０．１～１００モル％の範囲で使用されるが、反応の効率及び金属臭化物のコストを考慮すると、１～１０モル％の範囲で使用するのが好ましい。

【００２２】また、本発明方法にしたがう酸化反応は水相のｐＨ（水素イオン濃度）に影響される場合があり、この場合、ｐＨ調節のためにリン酸アルカリ塩や炭酸アルカリ塩を反応系内に加えて反応を行ってもよい。

【００２３】これらのｐＨ調節剤は、使用する試剤の種類によっても異なるが、反応中ｐＨが８～１０の範囲になる量で使用することが望まれる。例えば、炭酸水素ナトリウムの場合には、原料の芳香族系グリコールモノエーテル類に対して５～３０モル％の量で使用すれば、ｐＨをその範囲に収めることができる。

【００２４】本発明にしたがう酸化反応の実施に際し、反応温度は－２０℃～１００℃の範囲、好ましくは０℃～６０℃の範囲から選ばれる。

【００２５】反応終了後、有機層と水層の２層に分液して有機層を分け取り、溶媒を留去したのち蒸留精製等の操作を施すことにより目的化合物であるエーテル置換アルデヒド類を単離することができる。

6

【００２６】このようにして（式２）で示されるエーテル置換アルデヒド類を得ることができるが、（式２）においてＲ^{1}が水素原子である場合の化合物は、塩基性触媒の存在下にホルマリンを作用させ、得られるプロパンジオール誘導体を加水素分解することにより、抗てんかん薬としての作用を有するフェルバメートの前駆体である２－アリール－１，３－プロパンジオール又はその誘導体へと変換することができる。

【００２７】

【実施例】以下実施例により本発明を具体的に説明する。

実施例１

２－フェニル－２－プロポキシエタノール１８０．２５ｇ、４－ベンジルオキシ－２，２，６，６－テトラメチルピペリジン－１オキシル１．３１ｇ、臭化ナトリウム５．１５ｇ、重曹３０．６４ｇ、水２００ｇ及びトルエン５４０ｇを反応容器内に仕込み、該反応容器内の温度を２０℃に調整した。反応容器内の混合溶液を強力に撹拌しながら、１３％の次亜塩素酸ソーダ水溶液５７３ｇを３０分かけて滴下した。滴下終了後、そのまま撹拌を１０分間継続し、反応を停止した。下層を分液除去した後、有機層を水洗した。該有機層からトルエンを除去した後、残渣を減圧蒸留したところ、２－フェニル－２－プロポキシエタナール１３５．４ｇ（収率７６％）が得られた。

実施例２

実施例１の操作手順における２－フェニル－２－プロポキシエタノール１８０．２５ｇに変えて、２－メトキシ－２－フェニルエタナール１５２ｇを用いることにより、２－フェニル－２－メトキシ－エタナール１０４．８ｇ（収率６９％）を得た。

実施例３

実施例１の操作手順における、２－フェニル－２－プロポキシエタノール１８０．２５ｇに変えて２－ブトキシ－２－フェニルエタナール１９４ｇを用い、かつトルエン５４０ｇに変えてシクロヘキサン５８０ｇを用いることにより、２－ブトキシ－２－フェニルエタナール１３０．５ｇ（収率６８％）を得た。

【００２８】

【発明の効果】すなわち、本発明によれば、（式１）で示される芳香族系グリコールモノエーテル類をＮ－オキシラジカル触媒の存在下、酸化剤として次亜塩素酸塩を用いて二相の水－有機溶媒系中で酸化することにより、抗てんかん薬としての作用を有するフェルバメートの前駆体である２－アリール－１，３－プロパンジオール又はその誘導体に変換することのできる、（式２）で示されるエーテル置換アルデヒド類を高収率で製造することができる。